

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-502869

(P2002-502869A)

(43) 公表日 平成14年1月29日 (2002.1.29)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テームト (参考)

A 6 1 K 31/155

A 6 1 K 31/155

4 C 2 0 6

31/215

31/215

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2000-531156(P2000-531156)

(86) (22) 出願日 平成11年1月30日 (1999.1.30)

(85) 翻訳文提出日 平成12年8月11日 (2000.8.11)

(86) 国際出願番号 PCT/EP99/00614

(87) 国際公開番号 WO99/40904

(87) 国際公開日 平成11年8月19日 (1999.8.19)

(31) 優先権主張番号 98/01709

(32) 優先日 平成10年2月12日 (1998.2.12)

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  
ト ベシュレンクテル ハフツングMerck Patent Gesell  
schaft mit beschräe  
nkter Haftungドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム  
シュタット フランクフルター シュトラ  
ーセ 250

(72) 発明者 ボンノム, イヴ

フランス共和国 F-69260 シャルボニ  
エール レバン, アベニュー ドラ  
ベ 21

(74) 代理人 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メトホルミンおよびフィブラートとの組み合わせからなる医薬組成物と、高血糖症を緩和するための医薬品製造へのその使用

## (57) 【要約】

本発明は、活性要素として (1) 任意に医薬的に許容される塩の形態であってもよいメトホルミンと (11) フェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートとを、1又は2以上の医薬的に許容される添加剤と組み合わせて含有する医薬組成物に関する。これらの組成物は、インスリン非依存性糖尿病の処置に特に適している。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性要素として ( i ) 任意に医薬的に許容される塩の形態のひとつであってもよいメトホルミンと ( i i ) フェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートとを、1又は2以上の医薬的に許容される添加剤と組み合わせて含有する医薬組成物。

【請求項2】 インスリン非依存性糖尿病による高血糖症を緩和するための、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 異脂肪血症患者のインスリン非依存性糖尿病による高血糖症を緩和するための、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】 メトホルミンまたはその医薬的に許容される塩とフィブラートとの重量比が1 : 1 ~ 20 : 1、好ましくは2 : 1 ~ 5 : 1であることを特徴とする、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】 メトホルミン塩が塩酸塩、フマル酸エステル、エンボン酸エステルまたはクロロフェノキシ酢酸塩であることを特徴とする、請求項1 ~ 4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項6】 経口投与に適した、請求項1 ~ 5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】 フェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートと組み合わせて、インスリン非依存性糖尿病による高血糖症の緩和を目的とした混合医薬製造のための、任意に医薬的に許容される塩の形態でのメトホルミンの使用。

【請求項8】 異脂肪血症患者のインスリン非依存性糖尿病の高血糖症の緩和を目的とした混合医薬製造のための、請求項7に記載の使用。

【請求項9】 メトホルミン塩が塩酸塩、フマル酸塩、エンボン酸塩またはクロロフェノキシ酢酸塩であることを特徴とする、請求項7及び8のいずれかに記載の使用。

【請求項10】 混合医薬がメトホルミンまたは医薬的に許容されるその塩、およびフィブラートを含有する投与ユニットであることを特徴とする、請求項7 ~ 9のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 1】 投与ユニットがメトホルミン100～1000mgおよびフェノフィブラート50～300mgを含有することを特徴とする、請求項10に記載の使用。

【請求項 1 2】 投与ユニットがメトホルミン100～1000mgおよびベザフィブラート50～600mgを含有することを特徴とする、請求項10に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明はメトホルミン並びにフェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートとの組み合わせを活性要素として含有する医薬組成物に関する。本発明はまた、メトホルミン並びにフェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートの、インスリン非依存性糖尿病による高血糖症を緩和するための混合医薬 (Medicinal combination) にも関する。

## 【0002】

メトホルミンは、主としてその抗高血糖活性によって知られており、インスリン非依存性糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes) の処置に広く使われている。インスリン依存性糖尿病の場合にも、メトホルミンはインスリンと組み合わせて使用される。

## 【0003】

ベザフィブラートおよびフェノフィブラートは、フィブラートの同族体に属し、その抗高脂血症活性がよく知られている。より詳細には、フィブラートは高コレステロール症に有効であり、低密度リポタンパク結合性コレステロール (LDL-コレステロール) のみならず総コレステロールレベルを低減せしめ、特に低密度リポタンパク結合性トリグリセリド (VLDL-トリグリセリド) に顕著であるトリグリセリドのレベルをより大幅に減少させる。

## 【0004】

ベザフィブラートは、血脂降下作用があるため、既にインスリン非依存性糖尿病患者に投与されている。その理由は、インスリン非依存性糖尿病には、多くの場合深刻な代謝障害を併発するからである；その結果、このタイプの糖尿病に罹患している患者の主たる死因の1つは、冠状動脈疾患または脳血管系障害あるいは心筋梗塞につながり得る末梢血管系障害の発症になっている。

## 【0005】

ベザフィブラートによる、インスリン非依存性糖尿病に罹患している糖尿病患者の処置の価値については既に報告があり、特に P. W. Seviour et

a l. Diabetic Medicine, Vol. 5, 166-171  
(1988) に詳しい。

【0006】

血糖降下剤と抗脂血剤との組み合わせは、当技術分野において既に考案されており、特に高脂血症を併発している糖尿病患者の処置に用いられている。相反する結果が、活性物質の性質によって得られている。例えば、A. K. Jain et al. の論文は Diabetes, Vol. 34, 1985, Vol. 293(25), 1283に掲載されたものであるが、スルフォニルウレア（血糖降下剤）とハロゲナート（抗脂血剤）との共投与によって、高血糖症をより効果的に治療できることを示している。

【0007】

しかし、該論文は、クロフィブラート（既知の抗高脂血症剤）をスルフォニルウレアと同時投与したときには、糖尿病患者において、クロフィブラートの血清グルコースレベルに対する効果が現れないことを明らかにしている。

【0008】

結合的治療に関する研究に関して、S. R. De Silva et al. によって Diabetes and Metabolism, 1979, 5, 223-229に提案されているメトホルミンとクロフィブラートとの組み合わせについて言及してもよい。該著者は、メトホルミンとクロフィブラートの同時投与によって、血糖降下作用がわずかながら向上することを述べている。しかし、この組み合わせの本質的な効果は、コレステロールおよびトリグリセリドのレベルも、並行的に明らかに低減せしめることにある。したがって、前記報告から結論されるのは、前記組み合わせの全体的な効果は個々の活性物質それぞれの効果の単なる総和であるということである。

【0009】

驚くべきことに、本発明の発明者は、血糖降下剤と抗脂血症剤との特定の組み合わせによって、インスリン非依存性糖尿病に罹患している糖尿病患者の高血糖症を有意に改善できることを見出した。より詳細には、メトホルミンとフェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートの共投与によっ

て、相乗効果が得られるということである。同様に有用な効果が、メトホルミンの医薬的に許容される塩と前記2種類のフィブラートの1つとの組み合わせによって得られている。

【0010】

認められた相乗効果は、血糖降下作用の顕著な向上につながり、この効果は高脂血症患者および異脂血症（non-dyslipidaemic）患者の両方に見られた。

したがって、本発明は活性要素として（i）任意に医薬的に許容される塩の形態のひとつであってもよいメトホルミンと（ii）フェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートとを、1又は2以上の医薬的に許容される添加剤と組み合わせて含有する医薬組成物に関する。

【0011】

該組成物は、インスリン非依存性糖尿病による高血糖症の緩和に特に適している。該組成物はまた、異脂血症患者にも用いることができる。

本発明によれば、メトホルミンは、塩酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、エンボ酸塩（embonate）、クロロフェノキシ酢酸塩、グリコール酸塩、パルム酸塩（palmoate）、アスパルギン酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、パラクロロフェノキシイソ酪酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、シクロヘキサンカルボン酸塩、ヘキサン酸塩、オクタン酸塩、デカン酸塩、ヘキサデカン酸塩、オクタデカン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリメトキシ安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、アダマンタンカルボン酸塩、グリコキシル酸塩、グルタミン酸塩、ピロリドンカルボン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、1-グルコースリン酸塩、硝酸塩、亜硫酸塩、ジチオン酸塩またはリン酸塩のような、医薬的に許容される塩のうちの1形態で投与し得る。

【0012】

これらの塩のうち、塩酸塩、フマル酸塩、エンボ酸塩およびクロロフェノキシ酢酸塩が、特により好ましい。

メトホルミンの医薬的に許容される塩は、相応の酸にメトホルミンを作用させ

る自体公知の方法によって得られる。

本発明による組成物は、治療上有効な量の種々の活性要素を含有する。したがって、結果としてメトホルミンおよびフィブラートそれぞれの量は変化する。

【0013】

メトホルミンまたは医薬的に許容し得るその塩のフィブラートに対する混合比は、好ましくは1:1~20:1の範囲であり、より好ましくは1:1~5:1であるが、さらに好ましくは2:1~5:1である。

本発明による組成物は、好ましくは非経腸的に投与され、より好ましくは経口的に投与されるが、他の経路による投与、例えば経直腸投与でもよい。

【0014】

経口投与に際しては、本発明による組成物は、ゼラチンカプセル、発泡性錠剤、被覆または非被覆錠剤、袋剤、糖衣錠剤、飲用バイアル瓶剤 (drinkable vial) または溶液、微粒剤または徐放製形態の各形態である。

非経腸投与に際しては、本発明による組成物は緩性静脈内注入用の注射が可能な溶液およびバイアル瓶入りまたは瓶入り懸濁液である。

【0015】

経口投与用形態は、活性物質を種々のタイプの添加剤または媒体、すなわち充填剤、分解剤 (または崩壊剤)、結合剤、染色剤、矯味剤などと混合し、その後成形することによって製剤する。染色剤は医薬用として認可されているものであれば如何なる染色剤でもよい。

矯味剤には、例としてココアパウダー、ミント、ボルネオール (borneol)、およびシナモンパウダーが含まれる。

【0016】

例示することができる結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸、カルボマー (carbomer)、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、エチルセルロース、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ポリメタクリル酸塩、マルトデキストリン、液体グルコース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースおよびグアーガムである。

## 【 0 0 1 7 】

アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、二酸化ケイ素コロイド、クロスカルメロースナトリウム、クロスボidon ( c r o s p o v i d o n e )、グアーガム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム ( p o t a s s i u m p o l a c r i l i n )、セルロースパウダー、ゼラチンデンプン、アルギン酸ナトリウムまたはグリコール酸デンプンナトリウムが、使用し得る分解剤である。

## 【 0 0 1 8 】

充填剤は、例えばセルロース、乳糖、水素化リン酸カルシウムおよび微結晶性セルロースである。

錠剤は、1以上の潤滑剤存在下で顆粒を圧縮する通常の方法によって得られる。適した潤滑剤はステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、硬化ヒマシ油、硬化植物油、軽鉱物油、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウムフマル酸塩である。これらの錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはエチルセルロースのような溶液または懸濁液中においてポリマーを用いて被覆する。

## 【 0 0 1 9 】

錠剤成形に用いる顆粒は、例えば湿式造粒法を用いて製造され、活性要素と結合剤、崩壊剤（または分解剤）および充填剤のような1以上の添加剤との混合物から始められる。

硬化カプセルを得るには、活性要素と適切な充填剤との混合物を空のゼラチンカプセルに注入するが、任意にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸雲母またはステアリン酸亜鉛のような潤滑剤存在下で行ってもよい。

## 【 0 0 2 0 】

軟性ゼラチンカプセルの製剤は、活性要素を適した溶媒（例えばポリエチレングリコール）に溶解した後、軟性カプセルに注入する。

非経腸的投与用の形態は、活性要素を緩衝液、安定剤、保存剤、溶解剤、強壯剤および懸濁剤と混合する通常の方法によって得られる。既知の技術に従い、こ



これらの混合物を続いて殺菌し、静脈注射用形態に封入する。

【 0 0 2 1 】

緩衝液としては、当技術分野の技術者は、有機リンの塩を基にした緩衝液を用いることができる。

溶解剤の例には、ポロオキシエチレン、ポリソルビン酸塩 80、ニコチンアミドまたはマクロゴールによって硬化したカスター油が含まれる。

さらに、本発明において有用な安定剤は、亜硫酸ナトリウムおよびメタ亜硫酸ナトリウムであるが、p-ヒドロキシ安息香酸、ソルビン酸、クレゾールおよびクロロクレゾールを保存剤として例示してもよい。

【 0 0 2 2 】

経口用溶液または懸濁液を製造するには、適切な賦形剤中に活性要素を、分散剤、湿潤剤、懸濁剤（例えばポリビニルピロリドン）、保存剤（例えばメチルパラベンまたはプロピルパラベン）、矯味剤または染色剤とともに溶解するかまたは懸濁する。

座剤を製造するには、自体公知の方法によって、活性要素をポリエチレングリコールまたは半合成グリセリドのような適切な基本成分と混合する。

【 0 0 2 3 】

微小カプセル剤を製造するには、活性要素を適切な希釈剤、適切な安定剤、活性物質の持続性放出を促進する薬剤または適切なポリマー（例えば、水溶性樹脂または非水溶性樹脂）によって被覆される中核の形成に用いられる他のあらゆる添加剤と結合させる。これには、当技術分野の技術者に公知の技術を用いる。

【 0 0 2 4 】

このようにして得られた微小カプセル剤は、任意に適切な投与ユニットに製剤される。

本発明の主題は、任意に医薬的に許容される塩の形態の 1 つであってもよいメトホルミンの、フェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートとの結合的使用でもあって、該使用はインスリン非依存性糖尿病による高血糖症の緩和を意図した混合医薬の製造のためのものである。

【 0 0 2 5 】

別な態様において、本発明は任意に医薬的に許容される塩の形態の1つであってもよいメトホルミンの使用に関し、前記フィブラートと組み合わせて、異脂血症患者のインスリン非依存性糖尿病による高血糖症の緩和を意図した混合医薬の製造のための前記使用である。

【 0 0 2 6 】

本発明において、“混合医薬 (Medicinal combination)” とは、上に定義したような、2つの活性要素が同一組成物の本質的な構成要素である医薬組成物か、またはそのうち第一組成物が単独の活性要素としてメトホルミンかまたは医薬的に許容されるその塩であり、第二組成物が単独の活性要素であるフィブラートを含有する、2つの別個の組成物からなるキットのいずれかを意味するものである。

【 0 0 2 7 】

混合医薬がキットの形態である場合のキットを構成する2つの組成物の投与は別個に行われるが、結合的処置においては同時に行われる。

メトホルミンは、上に定義した塩のうちいずれであってもよい；しかし、メトホルミンそのものか、メトホルミン塩が塩酸塩、フマル酸塩、エンボン酸塩またはクロロフェノキシ酢酸塩の形態であることが好ましい。

【 0 0 2 8 】

好ましい実施形態において、使用されるメトホルミンまたはその塩の量は、フィブラートの量の1～20倍、好ましくは1～5倍、さらに好ましくは2～5倍である。

メトホルミンまたはその塩およびフィブラートを同一投与ユニットに混合した場合、該投与ユニットは、好ましくは100～1000mgのメトホルミンを含有する。

【 0 0 2 9 】

この場合、投与ユニットが50～300mgのフェノフィブラートまたは50～600mgのベザフィブラートを含有していると好ましい。

投与量は当然に、投与方法、治療上の指標および患者の年齢並びに状態によって決定される。

## 【 0 0 3 0 】

一般的に、日あたり投与量は100～2000mgのメトホルミン、50～600mgのフェノフィブラートおよび50～1200mgのベザフィブラートの範囲である。

本発明による組成物の使用および請求している使用の優れた点を、下記の実施例に関連して以下に記載する。

## 【 0 0 3 1 】

実施例

活性の相乗効果は動物モデルを用いて証明された。ストレプトゾトシンを雄ウィスターラット（Wistar rat）に注射し、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）を誘導した。クロフィブラート単体、ベザフィブラート単体、フェノフィブラート単体およびメトホルミン単体での活性を、まず糖血症、コレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルに関して評価した。次に、メトホルミン＋クロフィブラート、メトホルミン＋ベザフィブラートおよびメトホルミン＋フェノフィブラートの各組み合わせ体に関して調べた。

最初の手順は以下の通りである。

## 【 0 0 3 2 】

ストレプトゾトシン（STZ）45mg/kgを生理食塩水に溶解し、雄ウィスターラットに投与した。該処置の2週間後に、血液を採取し糖血症を測定した。糖血症が1リットルあたり2gから3gの範囲にある検体のみを処置に用いた（約6/10）。続いて、メトホルミン単体、フェノフィブラート単体および両者の組み合わせ体のいずれかを、下記表1に示した投与量で、検体に経口的に投与した。ストレプトゾトシン注射の23日後に、検体を屠殺し、以下の指標を決定した：糖血症、コレステロールおよびトリグリセリド。群あたり10頭のラットから得られた平均値を、平均の標準誤差を加えて変換した。スチューデントt検定を実行し、得られた結果の有意性を評価した。

結果の一覧を下記表1に示す：

## 【 0 0 3 3 】

## 【表1】

表 1

処理	糖血症 g/l	コレステロール g/l	トリグリセリド g/l
無処理	1.06 ± 0.06	0.50 ± 0.02	0.86 ± 0.04
ストレプトゾトシン単体	2.68 ± 0.05 <sup>oo</sup>	0.65 ± 0.04 <sup>oo</sup>	1.25 ± 0.07 <sup>oo</sup>
メトホルミン (50 mg/kg)	1.74 ± 0.14 <sup>**</sup>	0.61 ± 0.03	0.85 ± 0.10 <sup>**</sup>
クロフィブラート (100mg/kg)	2.58 ± 0.11	0.63 ± 0.03	0.93 ± 0.11 <sup>*</sup>
フェノフィブラート (50mg/kg)	1.92 ± 0.20 <sup>**</sup>	0.45 ± 0.02 <sup>**</sup>	0.61 ± 0.10 <sup>**</sup>
ベザフィブラート (50mg/kg)	2.20 ± 0.21 <sup>*</sup>	0.52 ± 0.05 <sup>**</sup>	0.81 ± 0.11 <sup>**</sup>
クロフィブラート (100mg/kg) + メトホルミン (50 mg/kg)	1.72 ± 0.09 <sup>**</sup>	0.63 ± 0.02	0.94 ± 0.08 <sup>**</sup>
フェノフィブラート (50mg/kg) + メトホルミン (50 mg/kg)	1.44 ± 0.11 <sup>**</sup>	0.56 ± 0.05	0.63 ± 0.12 <sup>**</sup>
ベザフィブラート (50mg/kg) + メトホルミン (50 mg/kg)	1.43 ± 0.05 <sup>**§</sup>	0.48 ± 0.04 <sup>**§</sup>	0.62 ± 0.02 <sup>**§</sup>
<sup>o</sup> p > 0.01 無処理とNIDO STZラットとの比較 <sup>*</sup> p > 0.05, <sup>**</sup> p > 0.01 コントロールと STZ処理との比較 <sup>§</sup> p > 0.05 メトホルミン単体と組み合わせ体との比較			

## 【 0 0 3 4 】

得られた結果の検討によって、(メトホルミン+フェノフィブラート)の組み合わせ体または(メトホルミン+ベザフィブラート)の組み合わせ体における、糖血症に対する活性の相乗効果が極めて明らかに示される。メトホルミン単体では1.74 g/リットルの糖血症、ベザフィブラート単体では2.20 g/リットルの糖血症、およびフェノフィブラート単体では1.92 g/リットルの糖血症に至ったのに対し、メトホルミン+ベザフィブラート/フェノフィブラートの組み合わせ体においては、それぞれ1.43 g/リットルおよび1.44 g/リットルの糖血症に至った。

これに対して、クロフィブラート+メトホルミンの組み合わせに相乗効果は認められなかった；1.72 g/リットルという結果は、クロフィブラートの投与の結果とほぼ同等であった。

## 【 0 0 3 5 】

興味深いことに、さらに以下の結果が示された：

ーフィブラート、特にベザフィブラートおよびフェノフィブラートは、単体で抗高血糖作用を示す。この作用は、グルコース-6-ホスファターゼに対する作用（アンチピリンの変種に関連する作用）による酵素的誘導効果に関連するものかもしれない；

ーメトホルミンは、単体で抗糖尿病活性の他に、コレステロールおよびトリグリセリドのレベルを低減する効果を有する（動物、例えば人間において）。

この実施例は、メトホルミンと、フェノフィブラートおよびベザフィブラートから選択されるフィブラートとの同時投与において見られる驚くべき効果を明白に示すものである。

【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l. Application No.  
PCT/EP 99/00614

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/19 A61K31/215 //A61K31:155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S. R. DE SILVA ET AL.: "Metformin and clofibrate in maturity onset diabetes mellitus: advantages of combined treatment." DIABET. METABOL., vol. 5, no. 3, 1979, pages 223-229, XP002083497 cited in the application	
A	FR 2 264 525 A (S.E.M.S) 17 October 1975 (1975-10-17)	
A	EP 0 305 890 A (BOEHRINGER MANNHEIM) 8 March 1989 (1989-03-08)	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 1999

Date of mailing of the international search report

19/08/1999

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. 5818 Patentaan 2  
NL - 2220 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 051 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Klaver, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 99/00614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2264525 A	17-10-1975	AT 346856 B	27-11-1978
		AT 217875 A	15-04-1978
		BE 826999 A	16-07-1975
		CA 1062280 A	11-09-1979
		CH 609669 A	15-03-1979
		DE 2511576 A	25-09-1975
		GB 1462316 A	26-01-1977
		JP 1034650 C	20-02-1981
		JP 50135043 A	25-10-1975
		JP 55026134 B	11-07-1980
		LU 72102 A	20-08-1975
		NL 7503515 A, B,	24-09-1975
		US 4080472 A	21-03-1978
EP 305890 A	08-03-1989	DE 3729209 A	09-03-1989
		AT 95694 T	15-10-1993
		AU 2158688 A	25-05-1989
		CA 1323575 A	26-10-1993
		DE 3884895 D	18-11-1993
		DK 472688 A	02-03-1989
		ES 2059457 T	16-11-1994
		IE 62189 B	28-12-1994
		JP 1071813 A	16-03-1989
		JP 2647918 B	27-08-1997
		PH 24568 A	03-08-1990
		PT 88383 A, B	31-07-1989
		US 5304575 A	19-04-1994

## フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(71) 出願人 Frankfurter Str. 250,  
D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany

(72) 発明者 ブリ, フィリップ  
フランス共和国 F-69003 リヨン、ア  
ベニュー フェリックス フォール 216

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DB25 DB43 HA31  
MA02 MA04 MA72 ZC35